

⑫ 公開特許公報 (A)

昭59-24257

⑬ Int. Cl.³
G 01 N 33/60
C 09 K 15/28
// G 21 H 5/02

識別記号

庁内整理番号
8305-2G
7003-4H
8204-2G

⑭ 公開 昭和59年(1984)2月7日

発明の数 2
審査請求 有

(全 9 頁)

⑮ カルボニル化ジエチレントリアミンを用いる
放射性標識化合物安定化のための組成物及び
方法

⑯ 特 願 昭58-126840

⑰ 出 願 昭58(1983)7月12日

優先権主張 ⑱ 1982年7月12日 ⑲ 米国(US)
⑳ 397501

㉑ 発 明 者 ネイサン・アール・トゾデコ
ヴ

⑳ 出 願 人 ニュー・イングランド・ヌーク
リアー・コーポレーション
アメリカ合衆国マサチューセツ
ツ州02118ボストン・アルバニ
ー・ストリート549

㉒ 代 理 人 弁理士 湯浅恭三 外4名

明 細 書

1. [発明の名称]

カルボニル化ジエチレントリアミンを用いる放
射性標識化合物安定化のための組成物及び方法

2. [特許請求の範囲]

1). 放射性標識化合物と安定剤のチオカルボ
ニル化ジエチレントリアミンの混合物からなる組
成物。

2). アミノ酸、ペプチド、たんぱく質、ヌク
レオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、炭水化物、
薬剤、脂質、カテコールアミン、脂肪酸及びステ
ロイドからなる群から前記の放射性標識化合物を
選択する特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

3). 前記の放射性標識化合物が、三重水素、
炭素-14、銩-35、リン-32、ヨウ素-
125又はヨウ素-131にて標識を付与された、
ものである特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

4). 前記の安定剤が、放射性標識化合物のモ
ル濃度の約 10^{-2} 乃至 5×10^{-3} 倍量存在する特
許請求の範囲第1項に記載の組成物。

5). 前記の安定剤が、約0.1ミリモル濃度乃
至約100ミリモル濃度の量で存在する特許請求
の範囲第1項に記載の組成物。

6). 前記の安定剤が、N,N-ビス(2-アミ
ノエチレン)ジチオカルバミン酸である特許請求
の範囲第1項に記載の組成物。

7). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第6項に記載の組成物。

8). 前記の安定剤が、ジ(2-チオカルバミ
ルエチル)アミンである特許請求の範囲第1項に
記載の組成物。

9). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第8項に記載の組成物。

10). pHが約6以上なることを更なる特徴と
する特許請求の範囲第1項に記載の組成物。

11). 特許請求の範囲第1項乃至第10項のい
ずれかに記載の組成物を含有する容器からなるキ
ット。

12). 前記の容器が密封バイアルである特許請
求の範囲第11項に記載のキット。

(1)

(2)

13). 前記のバイアル及びその内容物を殺菌することを特徴とする特許請求の範囲第12項に記載のキット。

14). 放射性標識化合物を安定剤のチオカルボニル化ジエチレントリアミンと混合することからなる前記放射性標識化合物の安定化方法。

15). アミノ酸、ヌクレオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、たんぱく質、ペプチド、炭水化物、薬剤、脂質、カチオン性アミン、脂肪酸及びステロイドからなる群から前記の放射性標識化合物を選択する特許請求の範囲第14項に記載の方法。

16). 前記の放射性標識化合物が、三重水素、炭素-14、硫黄-35、リン-32、ヨウ素-125又はヨウ素-131にて標識を付与されたものである特許請求の範囲第14項に記載の方法。

17). 前記の安定剤が、放射性標識化合物のモル濃度の約 10^{-2} 乃至 5×10^{-3} 倍量存在する特許請求の範囲第14項に記載の方法。

18). 前記の安定剤が、約0.1ミリモル乃至約0.1モル量存在する特許請求の範囲第14項に記

(3)

しながら、斯かる化合物の放射線分解は、これまで常に変わらぬ問題であった。何らかの安定剤を添加しないと、斯かる化合物の溶液は、分解のため1週間以内に使用不可能となる。斯かる化合物の放射線分解については、これまで広範に研究されてきた。例えば、アミノ酸の放射線化学については、ジェー、リーブスター(J. Lieberman)及びジェー、コペルドーバ(J. Kopelovna)がRadiation Bio. 第1巻157頁(1964年)に総説を記載しており、放射性標識化合物の自己分解に関しては、Atomic Energy Review 第10巻3・66頁(1972年)で議論されており、両文献を引用する。

これまで安定化用として、幾つかの特定化合物が提案されてきたが、問題は今だに存在する。後者の論文は、自己分解の基本原因並びに機構を概説し、「この問題は非常に複雑で、十分理解されていない場合もある」と述べている。(第3頁)分解の起る主な機構につき議論したあと、該論文は第36頁で一般論として、重炭酸アンモニウム

(5)

載の方法。

19). 前記の安定剤が、N, N-ビス(2-アミノエチル)チオカルバミン酸である特許請求の範囲第14項に記載の方法。

20). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第19項に記載の方法。

21). 前記の安定剤が、ジ(2-チオカルバミンエチル)アミンである特許請求の範囲第14項に記載の方法。

22). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第21項に記載の方法。

23). 前記のpHが約6以上である特許請求の範囲第23項に記載の方法。

3. [発明の詳細な説明]

本発明は、アミノ酸及びヌクレオシド等の放射性標識化合物の安定化に関するものであり、特に斯かる放射性標識化合物の安定化に有用なチオカルボニル化アミンに関する。

放射性標識化合物は、医療診断用の研究、その他各種の分野に於て益々使用されつつある。しか

(4)

等の緩衝剤は放射性標識化合物の安定化を補助するが、緩衝剤がその後の標識化合物の使用を妨げぬよう緩衝剤の選択に注意を要すると報道している。例えば、リン緩衝緩衝剤を用いると、加里ン酸反応を妨害するであろう。いろいろな時点で提案されてきたその他の化合物は第35頁に表記されており、ベンジルアルコール、グリセロール、システアミン(cysteamine)及び塩化ナトリウムを包含する。しかしながら、これらはいずれもその除去が困難なため不都合であると云われている。その他指通されている化合物はエタノールでありエタノールは多数の化合物に使用される。しかしながら、エタノールは幾種かのヌクレオシドを増感して放射線分解に至らせることが実験あるので万能薬と云うわけにはいかなかった。更には、エタノールが放射性標識化合物を使用する反応を妨害するならば、その蒸発除去が必要となり、これも分解に寄与する。

前記のAtomic Energy Review には、酸化され易い放射性標識化合物の安定化のための各種化

(6)

本発明は、斯かる化合物との酸塩を維持された放射性標識化合物の溶液を、製造物品としては斯かる溶液を含有する密封バイアルをも包含する。

これらのチオカルボニル化ジエチレントリアミン類は、例えば、三重水素、炭素-14、硫黄-35、リン-32、ヨウ素-125、ヨウ素-131及び類似物にて標識を付与されたアミノ酸、ヌクレオチド、ヌクレオシド、炭化水素、薬剤、脂質、ステロイド及び類似物を含む広範囲の標識付与化合物溶液の安定化に有用である。

本発明に依れば、標識付与化合物は、ジエチレントリアミンジチオカルバミン酸誘導体又はその溶解性塩の稀薄溶液にて安定化可能である。ジエチレントリアミンジチオカルバミン酸誘導体は、ジエチレントリアミンを二硫化炭素と反応させることにより容易に調製可能である。本発明に依る特に好適な安定剤は、N,N-ビス(2-アミノエチル)ジチオカルバミン酸、ジ(2-ジチオカルバミルエチル)アミン、及びそれらの塩、例えばナトリウム、カリウム及びアンモニウム塩である。

00

有機酸、並びに先行技術にて使用されたその他の溶剤のいずれとも使用可能である。しかしながら本発明に有用なジエチレントリアミン誘導体の中には、低pHで安定性を付与しないものがある。例えば、N,N-ビス(2-アミノエチレン)ジチオカルバミン酸及びジ(2-チオカルバミルエチル)アミンは、pH 6以下ではその不安定性のため使用が制限される。従つて一般に、pH 6以上が好適である。

本発明は、三重水素、炭素-14、リン-32、リン-33、硫黄-35及びヨウ素-125並びにヨウ素-131を含むヨウ素の各種放射性放射性同位元素等斯かる目的に使用される放射性核種のいずれかにて標識付与された放射性標識化合物の分解防止のために使用可能である。

放射性標識付与化合物は、放射性標識を付与されたアミノ酸、カテコールアミン、ヌクレオチド三リン酸塩、ヌクレオシド、たんぱく質、ペプチド、炭水化物、薬剤、脂質、脂肪酸、ステロイド及び類似物等の放射線分解を受けるものである。

03

本発明の安定剤化合物は、いかなる量でも放射性標識化合物の分解防止に有効である。しかしながら、安定化化合物の濃度は、放射性標識化合物の比放射能、溶液中での放射性標識化合物の濃度及び標識として使用される特定の放射性同位元素に応じて、約0.1ミリモル濃度乃至約100ミリモル濃度の範囲内にあることが好ましい。一般に安定剤の濃度は、標識化合物の濃度の 10^{-2} 乃至 5×10^{-3} 倍であることが好ましい。例えば、比放射能100 Ci/ミリモルの三重水素化合物が1 mCi/mlの濃度の場合、約10乃至約20ミリモル(10^{-3} 濃度)範囲の濃度の安定剤を含有することが好適であろう。同様に、使用標識が比放射能1000 Ci/ミリモルのリン-32を10 mCi/mlの濃度で使用する場合、10乃至20ミリモル濃度、例えば 10^{-3} 濃度の安定剤の使用が好適であろう。

本発明の方法は、放射性標識化合物の貯蔵に供される代表的溶剤、例えば水、エタノール、水とエタノールの任意割合の混合物、稀薄な硫酸及び

02

本明細書で「薬剤」(drug)と称する化合物の代表例には、アブシシン酸(Abscisic acid)、(出シス、トランス-[2- ^{14}C]-;アセトアミノフェン;アセチル-2-アミノフルオレン、N-[9- ^{14}C]-;アセチルコンカナバリンA;アセチル-5-メトキシトリプタミン、N-[2-アミノエチル-2- ^3H]-;アセチルサリチル酸、[カルボキシル- ^{14}C]-; α -酸性糖タンパク質、[125I]-;ACTH副シシ皮質刺激ホルモン、[125I]-(ヒト);ADTN;アルブミン(ウシの血清)、[125I]-;アリルノルメタゾシン(allylnormetazocine);アルブレノロール;アメトプタリン;アミノクロロジン(Aminoclonidine)、p-[3,5- ^3H]-;アミノ-6,7-ジヒドロキシ-1,2,3,4-テトラヒドロプタレン、2-;-[5,8- ^3H]-;アミノピリン、[ジメチルアミン- ^{14}C]-;アミノ-1,2,4-トリアゾール、3-[5- ^{14}C]-;炭酸アンフエタミン、D-[$^3\text{H}(\text{G})$]-;アンギオテンシンIII(4-レ-イソロイシン)、[チロニン-3,5- $^3\text{H}(\text{N})$]-;

04

アンギオテンシンII(5-L-イソロイシン)、
〔チロシン-125I〕-(γ -オウ化物)；アンギ
オテンシンI(5-L-イソロイシン)、〔チロ
シル-125I〕-(γ -オウ化物)；アンチビリン、
〔N-メチル- ^{14}C 〕-；アポモルフィン、L-
(-)-〔8,9- ^3H 〕-；アスコルビン酸、L-〔1-
 ^{14}C 〕-；六塩化ベンゼン、 γ -〔 $^{14}\text{C}(\text{U})$ 〕-；
ベンゾジン、〔 $^{14}\text{C}(\text{U})$ 〕-；ベンゾ〔a〕ピレン
〔1,3,6- ^3H 〕-；ウシ血清アルブミン；ブラ
ディキニン(Bradykinin)、〔2,3-プロリル-
3,4- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；ブラディキニン(8-チロ
シン)-トリアセテート、〔8-チロシル- ^{125}I 〕-
； α -ブングアロトキシン(α -Bungarotoxin)、
〔125I〕-；カプエイン、〔1-メチル- ^{14}C 〕-
；カプサイシン；カラゾール、DL-〔3,6-
 $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；クロラムフェニコール、〔ジクロ
ルアセチル-1,2- ^{14}C 〕-；クロロキン、ニリ
ン酸塩、〔環-3- ^{14}C 〕-；塩酸クロロプロマ
ジン、〔ベンゼン環- ^3H 〕-；塩酸クロロジン、
〔4- ^3H 〕-；コカイン、L-〔ベンゾイル-

09

- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；ジヒドロ- α -エルゴクリステ
ン、9,10- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；ジヒドロモルフィン、
〔N-メチル- ^3H 〕-；ジヒドロピロトキシニ
ン、 α -〔8,10- ^3H 〕-；ジヒドロストリキニ
ン、〔21,22- ^3H 〕-；ジランチン(Dilantin)；
〔2,6-ジメチルシフエノキシエチル〕アミノメ
チル-1,4-ベンゾジオキサン、2-〔フエノキ
シ-3- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕(WB4101)；ジメチルペンズ
アントラセン、1,12-〔ジメチル- ^{14}C 〕-；
〔1,3-ジメチルブチル〕-5-エチルバルビツ
ール酸、(-)-5-〔ブチル-2,3,4- ^3H 〕-；
塩酸ジメチルヒドラジン、N,N-〔メチル- ^{14}C 〕-
；ジニトロソベラジン、N,N-〔 $^{14}\text{C}(\text{U})$ 〕-；
ジオキソラン、L(-)-シス、〔2-メチル- ^3H 〕-
；ジフェニルヒダントイン、5,5-〔4- ^{14}C 〕-
；ジフェニルヒダントイン、5,5-〔フェニル
-4- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；(-)-DMBB及び(+)-DMBB；
ドンペリドン、〔ベンゼン環- ^3H 〕-；ドクセ
ピン(Doxepin)、〔メチル- ^3H 〕-；エンケフ
アリナミド(Ekephalinamide)(2-D-アラ

3,4- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；補酵素A〔 $^3\text{H}(\text{G})$ 〕-；
コルヒチン、〔環O、メトキシ- ^{14}C 〕-；コル
ヒチン、〔環O、メトキシ- ^3H 〕-；コンカナバ
リンA、〔 $^3\text{H}(\text{G})$ 〕-；コンカナバリンA、〔 ^{125}I 〕-
；コンカナバリンA、N-〔アセチル- ^3H 〕
アセチル化物；シクロヘキセニル-3,5-ジメチ
ルバルビツール酸、5-〔2- ^{14}C 〕-；シクロ
ヘキシルアデノシン、N 8 -〔アデニン-2,8-
 ^3H 〕-；シクロホスファミド、〔環-4- ^{14}C 〕-
；サイトシヤラジン(cytochalasin)B、〔4-
 ^3H 〕-；ダウノマイシン、〔 $^3\text{H}(\text{G})$ 〕-；ダウ
ノルピツン；デシプラミン；塩酸デスマチルイミ
プラミン、〔2,4,6,8- ^3H 〕-；ジアゼパム；
2-〔〔2,6-ジクロロ-4-アミノ〕フエニル
イミノ〕-イミダゾリン；ジエチル-8-フエニ
ルキサンチン、1,3-〔フェニル-4- ^3H 〕-；
塩酸ジヒドロアルブレノロール、L-〔プロピル
-1,2,3- ^3H 〕-；塩酸ジヒドロアルブレノロ
ール、L-〔環、プロピル- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；ジヒ
ドロアルブレノロール、〔ノナンアミド-6,7

09

ニル-5-L-メチオニン)、〔チロシル-3,5-
 ^3H 〕-；エンケファリン(2-D-アラニン-5-
D-ロイシン)、〔チロシル-3,5- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-
；エンケファリン(5-L-ロイシン)、〔チ
ロシル-3,5- $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；エンケファリン
(5-L-ロイシン)、〔 ^{125}I 〕-；エンケファ
リン(5-L-メチオニン)、〔チロシル-3,5-
 $^3\text{H}(\text{N})$ 〕-；エンケファリン(5-L-メチ
オニン)、〔 ^{125}I 〕-；表皮成長因子、〔 ^{125}I 〕-；
 β -カルボリン-3-カルボン酸エチル、〔エチ
ル-2- ^3H 〕-；エチルケタゾシン(Ethylket-
azocine)；エチルケタゾシン(Ethylket-
acyclazocine)、〔9- ^3H 〕-；5-(1-メ
チルブチル)バルビツール酸エチル、5-〔環-
2- ^{14}C 〕-；エチル-N-ニトロソ尿素、N-
〔エチル-1- ^{14}C 〕-；5-フェニルバルビツ
ール酸エチル、5-〔環-2- ^{14}C 〕-；5-フ
エニルバルビツール酸エチル、5〔 $^3\text{H}(\text{G})$ 〕-；
フィブロネクチン(Fibronectin)、〔 ^{125}I 〕-；
フルニトラゼパム(Flunitrazepam)、〔メチル-

09

09

^3H)-; フルオロウラシル、5-[$^6-^{14}\text{C}$]-;
フルラゼパム (Flurazepam)、[エチレン ^3H]-;
ゼラチン、[^{125}I]-; ギベレリン (Gibberellin
A、[3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-; グルカゴン、[^{125}I]-
(-ヨウ化物); ギナトトロフィン放出ホルモ
ン; ハロベリドール、[$^3\text{H}(\text{G})$]-; ハロタン、
[1- ^{14}C]-; ヘパリン、ナトリウム塩[3環]-;
六臭化ビフェニル、2,4,5,2',4',5'-[^{14}C]-;
六臭化ベンゼン、[^{14}C]-; 六臭化ビフ
エニル、2,4,5,2',4',5'-[$^{14}\text{C}(\text{U})$]-;
ヒプリル-L-ヒスチジル-L-ロイシン、[グ
リシン-1- ^{14}C]-; ヒスタミン二塩酸塩、
[環、メチレン- $^3\text{H}(\text{N})$]-; ヒト絨毛膜性腺
刺激ホルモン[^{125}I]-; ヒト成長ホルモン、
[^{125}I]-; ヒドロキシセトアニリド、p-
[$^3\text{H}(\text{G})$]-; ヒドロキシベンジルイソプロテ
レノール、p-[7- ^3H]-; ヒドロキシベンジ
ルピンドロール、[^{125}I]-; O125, 211; 塩
酸イミプラミン、[N-メチル- ^3H]-; インス
リン(豚)[^{125}I]-(-ヨウ化物); ヨウ化ア

99

ンチピリン、4-[N-メチル- ^{14}C]-; ヨウ
化アンチピリン、4-[^{125}I]-; ヨウ化アンチ
ピリン、4-[^{131}I]-; ヨウ化ヒドロキシベン
ジルピンドロール、[^{125}I]-; 塩酸インダパシ
ン、[^3H]-; 磷酸イソツルピド、[^{14}C]-;
塩酸リドカイン、[カルボニル- ^{14}C]-; リン
ダン; LSD; 黄体形成ホルモン放出ホルモ
ン、[ビロゲルミル-3,4-H]-; 黄体形成ホル
モン放出ホルモン、[^{125}I]-; リセルゲルジエチ
ルアミド、[N-メチル- ^3H]-;メラノトロ
ピン (Melanotropin) 放出阻害ホルモン、[L-
プロリン-2,3,4,5- ^3H]-; メラトニン; メ
ピラミン (Mepyramine); 臭酸メタドール、L-
[1- ^3H]-; メトトレキサート、[L-グルタ
ミル-3,4- ^3H]-; メトスコポラミン
(Methscopolamine); β -カルボリン-3-カル
ボン酸メチル、[メチル- ^3H]-; メチルコラン
トレン、3-[$^6-^{14}\text{C}$]-; D-アスバラギン
酸メチル、N-[メチル- ^2H]-; メチル塩化
水銀、[^{203}Hg]-; メチル-N'-ニトロ-N

99

-ニトロソグアニジン、N-[メチル- ^{14}C]-;
メチル-N'-ニトロソ-コトールエンスルホ
ンアミド、N-[メチル- ^{14}C]-; メチル-N'-
ニトロソ尿素、N-[メチル- ^{14}C]-; メチ
ル-N-ニトロソ尿素、N-[メチル- ^3H]-;
メチル-2-フェニルエチルアデノシン、L-
N 6 -1-[アデニン-2,8-H、エチル-2- ^3H]-;
メチル-N-パニル-ノナンアミド; 2-メチ
ル-4-トリメチルアミンモウエチル-1,3-
ジオキソランヨウ化物; 塩酸ミアンセリン、[N-
メチル- ^3H]-; MIF; モルフィン、[N-
メチル- ^3H]-; MTX; ムスシモル (Muscimol)、
[メチレン- $^3\text{H}(\text{N})$]-; ナロクソン (Naloxon)、
[3,4,5-デリル-2,3- ^3H]-; ニューロテンシン
(Neurotensin)、[3,11-チロシル-3,5-
 $^3\text{H}(\text{N})$]-; ニコチン、[ピロリジン-2- ^{14}C]-
-; ニコチレン、DL-[ピロリジニル- $^3\text{H}(\text{N})$]-
-; ニベコチン酸、[環- ^3H]-; ニトレンジ
ピ- (Nitrendipie)、[5-メチル- ^3H]-;
ニトロソジエチルアミン、N-[エチル-1-

^{14}C]-; ニトロソジメチルアミン、N-[メチ
ル- ^{14}C]-; ニトロソエチルメチルアミン、N-
-[エチル-1- ^{14}C]-; ニトロソメチル尿素;
ニトロソノルニコチン、N'-[ピロリジン-2-
 ^{14}C]-; ニトロソピペリジン、N-[2,6-
 ^{14}C]-; ニトロソピロリジン、N-[2,5-
 ^{14}C]-; N-メチルスコポラミン; オキソレ
モリン-Mアセテート、[メチル- ^3H]-; パ
ントテン酸、ナトリウム塩、D-[1- ^{14}C]-;
パラセタモル; パラチオン、[フェニル- ^{14}C]-
-; 塩酸パルジリン (Pargyline)、フェニル-3、
[ベニル- ^3H]-; ペントバルビタール; フェ
ンシクリジン (Phencyclidine)、[ピペリジ
ル-3,4- $^3\text{H}(\text{N})$]-; フェノバルビタール; 塩
酸フェノキシベンザミン、[フェノキシ- $^3\text{H}(\text{N})$]-
-; フェニルイソプロピルアデノシン; フェニ
トイン; ホルボール-12,13-ジブチレート、
[20- $^3\text{H}(\text{N})$]-; ピペリイジン-4スルホ
ン酸、[環- ^3H]-; プラゾシン、[チユロ
ン-5- ^3H]-; プロラクチン(ヒト)、[^{111}I]-

99

- ; プロラタチン (ラット) ; [^{125}I] - ; プロ
 リル-ロイシル-グリシンアミド ; プロプラノ
 ール、4 - (4 - ^3H) - ; β -カルボリン-3 -
 カルボン酸プロビル、[プロビル-2,3 - ^3H] - ;
 プロビルノルアボルモフィン、L-(-) [N - プロ
 ビル- ^3H (N)] - ; ビリルミン、[ビリンジニル
 (Prindinyl) - 5 - ^3H] - ; ペンシル酸キヌタ
 リジニル L- [ペンシル-4,4 - ^3H (N)] - ;
 ラウオルシン、[メチル- ^3H] - ; レセルピン、
 [ペンゾイル- ^3H (G)] - ; リベース T 3 ;
 R05-4864、[N - メチル- ^3H] - ; サリチル
 酸、[7 - ^{14}C] - ; 塩化メチルスコボラミン、
 [N - メチル- ^3H] - ; SXP-10、047、[N -
 アリル-2,3 - ^3H] - ; ソマトスタチン、1 - チ
 ロシン、[^{125}I] - ヨウ化物 ; スピベジン、[ペ
 ンゼン環- ^3H] - ; スピロベリドール ; サスプ
 タンス P (8 - L - チロシン)、[^{125}I] - ;
 N - [プロピオネート-2,3 - ^3H] - ; スルファ
 ニル酸、[^{36}S] ; タウリン、[^{36}S] - ; テトラサ
 イクリン、[7 - ^3H (N)] - (遊離塩基) ;

20

本発明の安定剤化合物は、例えば放射性標識を
 付与されたメチオニン、デオキシグアニジン三リ
 ン酸塩及びエンケファリンに特に有効である。

代表的な放射性標識化合物は、個々の放射性標
 識の溶液を含有する閉じたバイアルで市販されて
 いる。安定剤化合物は放射性標識化合物の溶液に
 単独に添加され、普通それを殺菌した密封バイア
 ルで出荷し、それから安定化された化合物をシリ
 ンジで取り出す。

本発明を以下の実施例で更に説明するが、これ
 らの実施例は本発明の使用法の例を示すためのも
 のにはならない。

実施例 1 先行技術

各様の先行技術安定剤で ^{35}S メチオニンを貯
 蔵し、放射化学純度を経時的に測定した。該メチ
 オニンは、比放射能 1000 Ci/mM 以上の2
 -メルカプトエタノール 10 m リル濃度水溶液
 にて、 10 mCi/mL の NEN G-009H の標準ロ
 ットから調製した。放射化学純度は、HPLCで不
 純物を分離し、引続きカラム流出後に放射能を定

20

テラヒドロイソキサゾル (5,4 - C) ビリジ
 -3 - オール、4,5,6,7 - [5,7 - ^3H] - (THIP) ;
 テオフィリン、[8 - ^{14}C] - ; チロイド刺激ホ
 ルモン (ヒト)、[^{125}I] - ; チトロピン放出
 ホルモン、(L-プロリン-2,3,4,5 - ^3H (N))
 - ; チトロピン放出ホルモン (3 - メチル-ヒ
 スチジン²)、[L-ヒスチジン-4 - ^3H (N)、
 L-プロリン-3,4 - ^3H (N)] - ; チトロピン
 放出ホルモン、[^{125}I] - (ヨウ化物) ; トリ
 フルオロ-2-ブロモチオロエタン (Trifluoro
 -2-bromochloroethane) ; トリドチロニン
 (Trilodothyronine)、L-3, 5, 3' - [^{125}I] - ;
 トリドチロニン、L-3, 3', 5' - [^{125}I] -
 (リベース T 3) ; 塩化チヌボキユラリン、デキ
 ストロ- [^{13}C - ^3H (N)] - ; バリウム (Valium,
 ホフマン-ラロツシ社の商品名) ; パンプレツ
 シン、8 - アルギニン、[^{125}I] - ; ビタミン A_1
 (金トランス)、[1 - ^3H (N)] - ; WB-4101 ;
 キシロカイン ; ヨヒンビン、[メチル- ^3H] - が
 包含される。

20

量して測定した。表記の純度値は、3つの試料に
 よる純度測定値の平均である。第1 - 3表は、先
 行技術安定剤により記載温度にて付与された安定
 性を示すものである。

第1表 -20℃にて貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対 照	95	3	89	6
		21	78	17
トリス・HCl pH 7 (10%濃度)	95	3	95	0
		21	93	2

第2表 4℃にて貯蔵

対 照	92	5	71	21
		11	57	35
		13	53	39
ポリエチレニミン (平均分子量 75,000; 室温下 で75 mM濃度)	92	6	84	8
		11	76	16
		13	68	24

20

第3表 -20℃にて貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	92	7	80	6
		29	71	21
トリス-HCl (pH7; 50m モル濃度)	92	7	88	5
		29	29	12

実施例2.

チオカルボニル化ジエチレントリアミンの調製
ジエチレントリアミン、DETA(1.8 ml、
18 mM) のアンモニア水(1.5%、20 ml) 溶
液に、二酸化炭素(2 ml、3.3 mM) を攪拌しな
がら添加した。生成した2相の懸濁物を4時間攪
拌し、続いて水(10 ml) で希釈すると、チオカ
ルボニル化ジエチレントリアミン粗製物が白色固
体として得られた。粗製物をイソプロパノール
(2×100 ml) で洗浄し、真空(40℃/20
mm) で一夜乾燥すると、チオカルボニル化ジエ
チレントリアミン(1.83 g、M.P. 120-121
℃) が残存した。該物質をIR(KBr) で分析する
と、ジチオカルバミン酸塩を示す1460-1470

00

第4表 -20℃で貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	89	6	86	3
		26	78	11
トリジン (pH7; 25ミモル 濃度)	88	6	88	0
		26	86	2
チオカルボニル化 ジエチレントリア ミン(4.5mg/ml; pH7)	92	6	92	0
		26	90	2

第5表 4℃で貯蔵

試料	出発純度	日数	平均純度 (%)	純度の平均 変化(%)
対照	94	2	77	17
		4	64	30
		7	48	46
チオカルボニル化 ジエチレントリア ミン(pH7)	94	2	94	0
		4	93	1
		7	91	3
トリジン(pH7; 25ミモル濃度)	93	2	84	9
		4	77	16
		7	70	23

第4表及び第5表は、放射性標置化合物の安定
化に有効なチオカルボニル化ジエチレントリアミ

00

(Br, S) cm⁻¹ の吸収が認められた。天然に存在
する炭素-13のNMR(δ -DMSO)は、ジチオ
カルバミン酸塩を示すところのタリメチルシラ
ンより下域の20.3.3、18.2.9、18.2.6 ppm
に共鳴があつた。U.V.(H₂O) 分析の結果も前
記の構造を確認した。

元素分析値: C; 29.24, H; 6.48, N; 18.34,

S; 41.42

該物質は、DETAに1:1及び2:1で二硫炭
素が付加したジエチレントリアミンジチオカル
バミン酸誘導体の混合物であると思われる。平均分
子量は217であつた。従つて4.5 mg/mlの配合
物は20ミモル濃度である。

この物質は酸性で水に僅かしか溶解しない。

³⁵Sメチオニンをチオカルボニル化ジエチレン
トリアミンと共に溶液に貯蔵し、実施例1と同様
に放射化学純度を経時的に測定した。

第4表及び第5表は、本発明の化合物の安定化
効果を示す。

00

ンの使用につき説明するものである。³⁵Sメチ
オニンの急速な分解は、溶液内の放射性標置化合
物の放射線分解の加速モデルを模倣するものなので
チオカルボニル化ジエチレントリアミンは、前表
記のもののようなその他の放射性標置化合物の安
定化にも有用である。

実施例3

N, N-ビス-(2-アミノエチル)ジチオカル
バミン酸ナトリウムの調製

-5℃のDETA(9 ml、8.8 mM) 15%

水酸ナトリウム/エタノール溶液(50 ml)に、
窒素雰囲気下で攪拌しながら、二酸化炭素(10
ml、1.67 mM) を滴下した。溶液は黄変し、エ
タノール(50 ml) を追加して沈澱が生じるまで
-5℃で攪拌を継続した。反応混合物を放置して
25℃に暖め、攪拌を16時間継続した。沈澱を
捕集してイソプロパノールで洗浄し、真空乾燥器
内40℃で22分間乾燥すると、m.p. 122-
124℃のものが3.6 g(20%) 得られた。

IR(KBr) 1480 cm⁻¹

00

^1H NMR (N=OD/D₂O) ppm 8.049 (t, 1, J
=7Hz); 2.95 (t, 4, J=7Hz)

^{13}C NMR (N=OD/D₂O) ppm 821.65 (c=O);

57.12; 58.84

UV (pH8) 最大 293, 258 nm

C₅H₁₃N₃S₂Na

理論値 C, 29.70%; H, 6.44%; N, 20.79%; S, 3.68

実測値 C, 30.13%; H, 6.61%; N, 20.09%; S, 3.467

第 6 表

デオキシダージントリリン塩塩 [α=32°] の貯蔵、
800 Gs/モル 12.8 mGs/ml 4℃

試料	出発純度 (%)	日数	平均純度 (%)	純度の平均変化 (%)
対照	90	1	9	
		3	<9	>81
		9	0	90
N,N-ビス-(2-アミノエチル)ジテオカルパミ カルバミジン酸ナトリウム	90	1	88	2
		3	75	15
		9	20	70
10mモル濃度	90	1	88	2
		3	85	6
		9	70	37

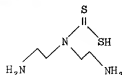
60

第 8 表

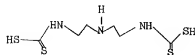
エンケファリン (5-L-メチオニン) [αH] の貯蔵
(50 Gs/モル) -10℃

試料	出発純度 (%)	日数	平均純度 (%)	純度の平均変化 (%)
対照	99	27	92	7
		46	87	12
		67	84	15
		113	75	24
テオカルパミ化 DETA	99	27	98	1
		47	98	1
		68	98	1
		113	96	3

N,N-ビス(2-アミノエチル)ジテオカルパミ
ン塩の構造式:



ジ(2-テオカルパミルエチル)アミンの構造
式:



60

20mモル濃度	90	1	88	2
		3	83	7
		9	70	20

第 7 表

メチオニン [^{35}S] の貯蔵 1004 Gs/モル, 10
mGs/ml 10mGs/ml 4℃

試料	出発純度 (%)	日数	平均純度 (%)	純度の平均変化 (%)
対照	88	3	72	16
		5	64	24
		10	47	41
		14	39	49
テオカルパミ化 ジエチレントリア ミン (20mモル 濃度)	86	3	86	0
		5	86	0
		10	85	1
		14	83	3
テオカルパミ化 ジエチレントリア ミン (10mモル 濃度)	83	3	82	1
		5	82	1
		10	81	2
		14	81	2
テオカルパミ化 ジエチレントリア ミン (5mモル 濃度)	81	3	80	1
		5	80	1
		10	77	4
		14	74	7

60

本発明を好適実施態様に沿って詳細に説明した。
しかしながら、当業者ならば本開示を考慮するこ
とにより、本発明の精神及び範囲の中で変更並び
に改善が可能なことは了解されるであらう。

特許出願人 ニュー・イングランド・スークリアー・
コーポレーション

代理人 弁理士 湯 浅 恭 三
(外 4 名)

60